

10/555039

JCO6 Rec'd PCT/PTO 27 OCT 2003

Docket No.: 03702/0203547-US0
(PATENT)

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Patent Application of:
Jun Akai et al.

Application No.: Not Yet Assigned

Confirmation No.: N/A

Filed: Concurrently Herewith

Art Unit: N/A

For: CRYSTALS OF QUINOLINECARBOXYLIC
ACID DERIVATIVE SOLVATE

Examiner: Not Yet Assigned

AFFIRMATION OF CLAIM FOR PRIORITY

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Dear Sir:


Applicant hereby claims priority under 35 U.S.C. 119 based on the following prior foreign applications filed in the following foreign countries on the dates indicated:

<u>Country</u>	<u>Application No.</u>	<u>Date</u>
Japan	2003-124643	April 30, 2003
Japan	2004-006057	January 13, 2004

In support of this claim, attached is Form PCT/IB/304 evidencing receipt of the priority documents on July 15, 2004 during prosecution of International Application No. PCT/JP2004/006216.

Dated: October 27, 2005

Respectfully submitted,

By  *Laura C. Brutman*
(53,970)

Laura C. Brutman

Registration No.: 38,395

DARBY & DARBY P.C.

P.O. Box 5257

New York, New York 10150-5257

(212) 527-7700

(212) 527-7701 (Fax)

Attorneys/Agents For Applicant

27. 5. 2004

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

REC'D 15 JUL 2004

WIPO

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2003年 4月30日

出願番号
Application Number: 特願2003-124643
[ST. 10/C]: [JP 2003-124643]

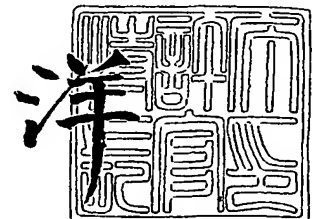
出願人
Applicant(s): 日本新薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 7月 1日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川



【書類名】 特許願

【整理番号】 S-562N

【提出日】 平成15年 4月30日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 9/46

【発明者】

 【住所又は居所】 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 1 4 番地 日本新
 薬株式会社内

 【氏名】 赤井 淳

【発明者】

 【住所又は居所】 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 1 4 番地 日本新
 薬株式会社内

 【氏名】 西田 裕

【特許出願人】

 【識別番号】 000004156

 【氏名又は名称】 日本新薬株式会社

 【代表者】 初山 一登

【代理人】

 【識別番号】 100104802

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 清水 尚人

 【電話番号】 075-321-9086

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 005234

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 図面 1

 【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 キノリンカルボン酸誘導体溶媒和物の結晶

【特許請求の範囲】

【請求項1】 粉末X線回折スペクトルにおいて、少なくとも7.3度、14.7度、19.2度、22.3度に回折ピークを示す、6-フルオロ-1-メチル-7-[4-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチル-1-ピペラジニル]-4-オキソ-4H-[1,3]チアゼト[3,2-a]キノリン-3-カルボン酸塩酸塩・アセトニトリル溶媒和物の結晶。

【請求項2】 粉末X線回折スペクトルにおいて、少なくとも7.3度、12.6度、14.7度、16.5度、19.2度、22.3度、25.8度に回折ピークを示す、請求項1記載の結晶。

【請求項3】 6-フルオロ-1-メチル-7-[4-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチル-1-ピペラジニル]-4-オキソ-4H-[1,3]チアゼト[3,2-a]キノリン-3-カルボン酸塩酸塩のアセトニトリル溶液から、自然核発生時の過飽和濃度(g/100g)が2.15~2.36になるように制御して結晶化することを特徴とする、6-フルオロ-1-メチル-7-[4-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチル-1-ピペラジニル]-4-オキソ-4H-[1,3]チアゼト[3,2-a]キノリン-3-カルボン酸塩酸塩・アセトニトリル溶媒和物の結晶を製造する方法。

【請求項4】 6-フルオロ-1-メチル-7-[4-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチル-1-ピペラジニル]-4-オキソ-4H-[1,3]チアゼト[3,2-a]キノリン-3-カルボン酸塩酸塩のアセトニトリル溶液から、種晶を接種する時の過飽和濃度(g/100g)が0.41~2.36になるように制御して結晶化することを特徴とする、6-フルオロ-1-メチル-7-[4-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチル-1-ピペラジニル]-4-オキソ-4H-[1,3]チアゼト[3,2-a]キノリン-3-カルボン酸塩酸塩・アセトニトリル溶媒和物の結晶を製造する方法。

【請求項5】 種晶を接種する時の溶液温度が70℃以下である、請求項4記載の製造方法。

【請求項6】 6-フルオロ-1-メチル-7-[4-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル-1-ピペラジニル]-4-オキソ-4H-[1,3]チアゼト[3,2-a]キノリン-3-カルボン酸塩酸塩・アセトニトリル溶媒和物の結晶を脱溶媒和させることを特徴とする、6-フルオロ-1-メチル-7-[4-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル-1-ピペラジニル]-4-オキソ-4H-[1,3]チアゼト[3,2-a]キノリン-3-カルボン酸塩酸塩のIII型結晶を製造する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、6-フルオロ-1-メチル-7-[4-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル-1-ピペラジニル]-4-オキソ-4H-[1,3]チアゼト[3,2-a]キノリン-3-カルボン酸塩酸塩（以下、化合物Aという）のアセトニトリル溶媒和物（以下、化合物Bという）の結晶、化合物Bの結晶の製造方法、及び、化合物Bの結晶を用いた化合物AのIII型結晶の製造方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

化合物Aは優れた抗菌活性を有し（例えば、特許文献1参照。）、合成抗菌剤として上市されている。化合物Aには3種類の結晶形（I型、II型、III型）が存在することが知られており、示差走査熱量分析（以下、DSCという）測定における融解温度の高い順にI型、II型、III型と定められている（例えば、非特許文献1参照。）。また、各結晶の溶解性、吸収性、及び、治療効果等を考慮して、III型結晶のものを開発品として選定し（例えば、非特許文献1参照。）、上市されている。

化合物AのI型、II型、III型結晶は、アセトニトリルから結晶化するこ

とにより得られることが知られているが、その晶出条件等は不明であり、化合物 B の存在も知られていない（例えば、非特許文献 1 参照。）。

【0003】

【特許文献 1】

特開平 1-294680 号公報

【非特許文献 1】

掛見和郎、外 7 名，「Pruliflozacin の化学構造，物理的・化学的性質及び安定性」，医薬品研究，1997 年，第 28 巻，第 1 号，p1-11

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、優れた薬効薬理作用を有する化合物 A の III 型結晶を製造するための原料、及び、その製造方法を提供することを目的とするものである。

【0005】

【課題を解決するための手段】

従来、化合物 A の III 型結晶は、I 型や II 型結晶と同様、化合物 A のアセトニトリル溶液から直接得られるものと考えられていた。しかし、本発明者らは、該 III 型結晶は I 型や II 型結晶のように再結晶により直接得られるものではなく、化合物 B の結晶を脱溶媒和することにより得られるものであるという知見を得た（後述する試験例 1 及び 2 参照）。即ち、本発明者らは、化合物 B の結晶が医薬品（化合物 A の III 型結晶）の重要な製造中間体であることを見出した。

【0006】

また、本発明者らは、化合物 B の結晶を優先的に晶出させる方法について鋭意研究を重ねた結果、過飽和濃度を制御することにより目的を達成することを見出した（後述する試験例 1 参照）。

総括すると、本発明者らは、アセトニトリルを溶媒に用いた結晶化において、過飽和濃度を制御することにより化合物 B の結晶を優先的に晶出させることができ、続いて、該結晶を脱溶媒和させることにより、化合物 A の III 型結晶を製造できることを見出し、本発明を完成した。

【0007】

本発明としては、例えば、

- (1) 粉末X線回折スペクトルにおいて、少なくとも7.3度、14.7度、19.2度、22.3度に回折ピークを示す、化合物Bの結晶、
 - (2) 化合物Aのアセトニトリル溶液から、自然核発生時の過飽和濃度 ($\text{g}/100\text{g}$) が2.15～2.36になるように制御して結晶化することを特徴とする、化合物Bの結晶を製造する方法、
 - (3) 化合物Aのアセトニトリル溶液から、種晶を接種する時の過飽和濃度 ($\text{g}/100\text{g}$) が0.41～2.36になるように制御して結晶化することを特徴とする、化合物Bの結晶を製造する方法、
 - (4) 種晶を接種する時の溶液温度が70℃以下である、(3)記載の製造方法、
- を挙げることができる。

【0008】

本発明において「自然核」とは、種晶を用いずに結晶化を行う際に自然に発生する結晶核をいう。

本発明において「過飽和濃度： C_x ($\text{g}/100\text{g}$)」とは、過飽和状態の度合いをいい、次式により表される。

$$C_x = C - C_s$$

ここで、 C ($\text{g}/100\text{g}$) は、溶媒100g中に溶解している化合物Bの質量（無溶媒和物換算量）を意味する。

C_s ($\text{g}/100\text{g}$) は、自然核が発生するとき、及び、種晶を加えるときの温度下において、溶媒100g中に溶解する化合物Bの飽和溶解量（無溶媒和物換算量）を意味する。

すなわち、 $C_x > 0$ の場合は過飽和状態にあることを表し、 $C_x < 0$ の場合は飽和に達していない状態を表す。

本発明において、「無溶媒和物換算量」とは、化合物B（溶媒和物）の質量を無溶媒和物に換算した質量をいい、例えば、化合物Bが502.5gの場合、無溶媒和物換算量では461.5gとなる。

本発明において、「脱溶媒和」とは、溶媒和物中の溶媒を除去することをいう。例えば、溶媒が水である場合は、水和物を脱水して無水物にすることを例として挙げることができる。

【0009】

【発明の実施の形態】

化合物Bの結晶は、自然核発生時の過飽和濃度 ($\text{g}/100\text{g}$) を2.15～2.36に設定して、化合物Aのアセトニトリル溶液から結晶化することにより、化合物AのI型又はII型結晶の生成を抑制しながら製造することができる。

【0010】

一方、種晶を接種する条件下で結晶化を行う場合、得られる結晶は種晶の結晶形に依存することとなる。従って、自然核発生による結晶化に比べて、種晶を接種する結晶化では、過飽和濃度 ($\text{g}/100\text{g}$) が0.41～2.36の状態であっても化合物Bの結晶を製造することができる。加える種晶は、通常用いられている量 (0.004g未満/溶媒100g) に比べ、多量 (0.004g以上/溶媒100g) に加える方が好ましい。種晶が少ない場合は、加えた種晶が刺激となって新たな自然核の産生が認められることになるが、多量に加えた場合は、加えた種晶の成長 (二次結晶) が優先され、自然核の産生を抑え、化合物AのI型又はII型結晶の混入を極力避けることができる。

【0011】

化合物Bの結晶は、溶媒媒介転移を起こすことから、自然核が発生するとき、及び、種晶を加えるときの溶液温度を70℃以下、好ましくは67℃以下、より好ましくは55℃以下に制御することが好ましい。

本発明において、「溶媒媒介転移」とは、結晶が溶媒存在下で他の結晶形に転移することをいい、例えば、所定温度下において、化合物Bの結晶が溶媒中で化合物AのI型結晶に転移することをいう。

【0012】

化合物AのIII型結晶は、化合物Bの結晶を脱溶媒和させることにより製造することができる。脱溶媒和は、常法通り、溶媒和物の結晶を乾燥させることにより行うことができるが、80℃以下で減圧下に行うことが好ましい。また、上

述の通り、化合物AのIII型結晶は溶媒媒介転移を起こすため、乾燥するときの温度を70℃以下、好ましくは67℃以下、より好ましくは55℃以下に制御することが好ましい。

【0013】

化合物Bの結晶は、より具体的に、例えば次のように製造することができる。

(1) 溶解工程

化合物Aをアセトニトリルに溶解する。用いる化合物A、及びアセトニトリルの量は、所定の過飽和濃度となるように設定する。該溶解は加熱して行う方が好ましい。加熱温度は特に問わないが、アセトニトリルの沸点付近で行うことが好ましい。また、本工程を窒素、アルゴンなどの不活性ガス気流下に行うことが好ましい。

不溶物を除去するために、該溶液をろ過してもよい。ろ過中の結晶析出を防ぐために、加圧下で加温装置付きろ過器を用いて行う方が好ましい。ろ液に結晶析出が認められる場合には、ろ過後に再加熱して再溶解することができる。

(2) 冷却工程

該溶液を冷却して結晶を析出させる。結晶が析出し始める温度を制御する必要があるため、種晶を加えないで結晶化を行う場合には注意が必要である。結晶析出後の冷却速度は特に問わないが、約0.04℃/分以上で行うのが好ましく、約0.22℃/分以上で行うのがより好ましい。冷却温度（析出結晶を採取するときの温度）は特に問わないが、0～45℃が好ましく、0～25℃がより好ましい。冷却温度到達後の保持時間は特に問わないが、30分以上が好ましく、90分以上がより好ましい。また、本工程を窒素、アルゴンなどの不活性ガス気流下に行うことが好ましい。

(3) 結晶採取工程

析出結晶を、ろ過、遠心分離など公知の手段によって採取し乾燥させることができる。析出結晶の乾燥は、常法により行うことができる。溶媒媒介転移を防ぐため、乾燥時の温度は70℃以下、好ましくは67℃以下、より好ましくは55℃以下に設定することが好ましい。また、該結晶は、脱溶媒和を起こし易く脱溶媒和物の形成も認められる場合もある。脱溶媒和を防ぐには、常温以下、減圧下

で乾燥させることが望ましい。なお、該結晶は化合物 A の I I I 型結晶の原料に用いられるため、特に乾燥させることなく、後述する化合物 A の I I I 型結晶の製造原料に用いればよい。

【0014】

(4) 化合物 A の I I I 型結晶の製造方法

化合物 A の I I I 型結晶は、化合物 B の結晶を常法により脱溶媒和させることにより製造することができる。乾燥条件は溶媒和物の結晶から溶媒を除去することができれば特に問わないが、80℃以下、減圧下で乾燥させることが好ましい。また、溶媒媒介転移を防ぐため、乾燥時の温度を70℃以下、より好ましくは67℃以下、更に好ましくは55℃以下で数時間～数十時間乾燥させることが好ましい。

【0015】

【実施例】

以下に、参考例、実施例、試験例を掲げて、本発明をさらに詳しく説明する。本発明は、以下の実施例に限定されるものではないことは言うまでもない。

なお、本明細書中において、熱分析（DSC測定、TG測定）は、（株）島津製作所製の熱流速示差熱量計DSC-50、熱重量測定装置TGA-50、熱分析システムTA-50を用いて、昇温10℃/min.で行い、粉末X線回折の測定は、理学電気（株）製の粉末X線回折装置で行った。なお、該装置の測定誤差は±0.2度である。

【0016】

参考例 1

6-フルオロ-1-メチル-7-[4-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル-1-ピペラジニル]-4-オキソ-4H-[1,3]チアゼト[3,2-a]キノリン-3-カルボン酸塩酸塩（化合物A）のI型結晶

特許文献1の記載に基づき、化合物Aを得た。該化合物7.0gをアセトニトリル560gに加熱溶解した。該溶液を徐々に冷却し、溶液の温度が25℃になった時点で種晶としてI型結晶を0.022g加えて結晶化し、化合物AのI型

結晶を 1.80 g 得た。該結晶を DSC 測定した結果、融解温度（吸熱ピーク）は、213～225℃（分解）であった。

非特許文献 1 では、DSC 測定で融解温度が高い順に、I 型、II 型、III 型と規定している。参考例 1、参考例 2、実施例 3 で得られた結晶の DSC 測定結果を比較したところ、本参考例により得られた結晶は、化合物 A の I 型結晶に該当する。

得られた結晶の粉末 X 線回折スペクトルデータを図 1 に示す。化合物 A の I 型結晶は 12.5 度、16.5 度、18.0 度、24.0 度に特有のピークを示す。

参考例 2

6-フルオロ-1-メチル-7-[4-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル-1-ピペラジニル]-4-オキソ-4H-[1,3]チアゼト[3,2-a]キノリン-3-カルボン酸塩酸塩（化合物 A）の II 型結晶

特許文献 1 の記載に基づき、化合物 A を得た。該化合物 14.4 g をアセトニトリル 560 g に加熱溶解した。該溶液を徐々に冷却し、溶液の温度が 25℃ になった時点で種晶として II 型結晶を 0.02 g 加えて結晶化し、化合物 A の II 型結晶を 10.8 g 得た。該結晶を DSC 測定した結果、融解温度（吸熱ピーク）は 179～189℃（I 型結晶に転移）、及び、213～225℃（分解）であった。

参考例 1、参考例 2、実施例 3 で得られた結晶の DSC 測定結果を比較したところ、本参考例により得られた結晶は、化合物 A の II 型結晶に該当する。

得られた結晶の粉末 X 線回折スペクトルデータを図 2 に示す。化合物 A の II 型結晶は 9.9 度、18.0 度、20.3 度、24.6 度に特有のピークを示す。

【0017】

実施例 1

6-フルオロ-1-メチル-7-[4-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル-1-ピペラジニル]-4-オキソ-4H-[

1, 3] チアゼト [3, 2-a] キノリン-3-カルボン酸塩酸塩・アセトニトリル溶媒和物 (化合物B) の結晶

特許文献1の記載に基づき、化合物Aを得た。該化合物15.0gをアセトニトリル560gに加熱溶解し、種晶を加えずに結晶化を行い、化合物Bの結晶を無溶媒和物換算量で11.99g得た。該結晶をDSC測定した結果、融解温度(吸熱ピーク)は常温~130℃(脱溶媒)、134~149℃(転移)、及び、213~225℃(分解)であった。

①脱溶媒和したときの質量減少量が化合物A1分子につきアセトニトリル1分子が溶媒和していることを示しており、質量減少後の結晶を粉末X線回折分析すると化合物AのIII型結晶のスペクトルと同一のチャートが得られ、②化合物AのIII型結晶をアセトニトリルの飽和蒸気中に放置した後にその結晶を粉末X線回折測定すると、実施例1の結晶のスペクトルデータと一致し、また、③十分に乾燥して付着溶媒を完全に排除した結晶をガスクロマトグラフィーにて測定した結果、アセトニトリルを検出したこと、さらに、④結晶化にはアセトニトリル以外の溶媒は用いていないことなどから、実施例1で得られた結晶は、化合物Aのアセトニトリル溶媒和物(化合物B)であることが判明した。

得られた結晶の粉末X線回折スペクトルデータを図3に示す。化合物Bの結晶は、7.3度、12.6度、14.7度、16.5度、19.2度、22.3度、25.8度に特有のピークを示す。特に、7.3度、14.7度、19.2度、22.3度のピークが特徴的である。

実施例2

6-フルオロ-1-メチル-7-[4-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル-1-ピペラジニル]-4-オキソ-4H-[1,3]チアゼト[3,2-a]キノリン-3-カルボン酸塩酸塩・アセトニトリル溶媒和物 (化合物B) の結晶

特許文献1の記載に基づき、化合物Aを得た。該化合物3.93gをアセトニトリル561.5gに加熱溶解した。該溶液を徐々に冷却し、溶液の温度が25℃になった時点で種晶として化合物Bを無溶媒和物換算で0.449g加えて結晶化し、化合物Bの結晶を無溶媒和物換算量で0.70g得た。物性値(DS

C測定値及びX線回折測定値)は、実施例1で得られた結晶と一致した。

実施例 3

6-フルオロ-1-メチル-7-[4-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル-1-ピペラジニル]-4-オキソ-4H-[1,3]チアゼト[3,2-a]キノリン-3-カルボン酸塩酸塩(化合物A)のIII型結晶

化合物Bの結晶9.8gを、50℃で、減圧下(20mmHg)で24時間乾燥し、脱溶媒和した(収量9.0g)。該結晶をDSC測定した結果、融解温度(吸熱ピーク)は134~149℃(転移)、及び、213~225℃(分解)であった。

参考例1、参考例2、実施例3で得られた結晶のDSC測定結果を比較したところ、本参考例により得られた結晶は、化合物AのIII型結晶に該当する。

得られた粉末X線回折スペクトルデータを図4に示す。化合物Bの結晶は、7.5度、8.1度、13.7度、17.5度、26.1度に特有のピークを示す。本スペクトルチャートは、非特許文献1における化合物AのIII型結晶のX線回折スペクトルと一致した。

【0018】

試験例1 結晶化において過飽和濃度が及ぼす影響

所定量の化合物Aを所定量のアセトニトリルに溶解し、種々の過飽和濃度で結晶化を行い、得られた結晶を粉末X線回折測定装置で測定した。その結果を表1に示す。

【表 1】

仕込濃度 (C)	種晶	自然核発生時、 又は接種時の温度 (℃)	接種時の溶解度 (C _s)	過飽和濃度 (C _x)	析出した結晶形
2.14	なし	25	0.29	1.85	B+I
2.44	なし	25	0.29	2.15	B
2.40	なし	17	0.19	2.21	B
2.40	なし	14.3	0.16	2.24	B
2.68	なし	27	0.32	2.36	B
3.66	なし	0	0.07	3.59	II
2.32	III	50	1.00	1.32	B+I
1.80	III	25	0.29	1.51	B+I
1.89	III	25	0.29	1.60	B
2.00	III	25	0.29	1.71	B
2.14	III	25	0.29	1.85	B
2.21	III	25	0.29	1.92	B
2.39	III	30	0.38	2.01	B
2.41	III	25	0.29	2.12	B
2.68	III	25	0.29	2.39	B
2.73	III	25	0.29	2.44	B
2.36	B	70	2.36	0.00	B+I
0.70	B	25	0.29	0.41	B
2.36	B	65	1.92	0.44	B
1.34	B	45	0.79	0.55	B
1.07	B	30	0.38	0.69	B
1.61	B	45	0.79	0.82	B
1.25	B	25	0.29	0.96	B
1.43	B	30	0.38	1.05	B
2.36	B	55	1.25	1.11	B
1.52	B	25	0.29	1.23	B
1.75	B	30	0.38	1.37	B
1.75	B	25	0.29	1.46	B
2.36	B	45	0.79	1.57	B
1.96	B	25	0.29	1.67	B
2.10	B	30	0.38	1.72	B
2.14	B	25	0.29	1.85	B
2.36	B	30	0.38	1.98	B
2.36	B	25	0.29	2.07	B
2.41	B	25	0.29	2.12	B

表中、I は化合物 A の I 型結晶、II は化合物 A の II 型結晶、III は化合物 A の III 型結晶、B は化合物 B の結晶を表す。

表1に示す通り、自然核発生による結晶化のみならず、化合物AのIII型結晶を種晶として接種した場合であっても、化合物AのIII型結晶は得られず、得られたのは、化合物AのI型、II型、及び、化合物Bの結晶のみであった。従って、化合物AのIII型結晶は、再結晶により直接得られないことが明白である。

また、種晶なしの場合は、自然核発生時の過飽和濃度 ($\text{g}/100\text{g}$) が2.15～2.36のときに化合物Bの結晶が得られたが、この範囲より高濃度のときは化合物AのII型結晶、低濃度のときは化合物AのI型結晶の混入が見られた。

また、化合物Bの結晶を種晶として加えた場合は、接種時の過飽和濃度 ($\text{g}/100\text{g}$) が0.41～2.12のときにおいても化合物Bの結晶が得られた。これは、種晶を加えることによって他の結晶核（化合物AのI型結晶）の産生が抑制されることにより、化合物Bの結晶が優先的に晶出したためと考えられる。

【0019】

試験例2 化合物Bの結晶の脱溶媒和物

化合物Bの結晶を、80℃で24時間減圧乾燥することにより脱溶媒和し、得られた結晶を粉末X線回折測定装置で測定した。

その結果、得られた結晶の物性値は、実施例3で得られた結晶のスペクトル、及び特許文献1記載のスペクトルと一致した。従って、化合物Bの結晶を脱溶媒和することにより、化合物AのIII型結晶が得られることが分かった。

【0020】

試験例3 結晶化溶媒についての検討

- (1) 化合物A 50mgに3mlの溶媒を加え、溶解するか否かを検討した。
- (2) 化合物Aの溶媒中における安定性を調べるべく、化合物Aに2v/wの溶媒を加え、50℃で1000分間保持後、高速液体クロマトグラフィーにて該化合物の安定性を検討した。

以上(1)～(2)の結果を表2に示す。

【表 2】

溶媒	溶解性 (* 1)	化学的安定性 (* 2)
アセトニトリル	○	○
石油エーテル	×	—
リグロイン	×	—
ヘキサン	×	—
ベンゼン	×	—
ヘプタン	×	—
メチルシクロヘキサン	×	—
トルエン	×	—
キシレン	×	—
p-シメン	×	—
四塩化炭素	×	—
クロロホルム	×	—
トリクロロエチレン	×	—
テトラクロロエチレン	×	—
ジイソプロピルエーテル	×	—
テトラヒドロフラン	×	—
ジオキサン	×	—
ジブチルエーテル	×	—
ジフェニルエーテル	×	—
酢酸エチル	×	—
酢酸メチル	×	—
酢酸イソプロピル	×	—
アセトン	×	—
メチルエチルケトン	×	—
エタノール	×	—
メタノール	×	×
2-プロパノール	×	—
イソブチルアルコール	×	—
1-ブタノール	×	—
グリセリン	×	—
クレゾール	×	—
ホルムアミド	×	—
ピリジン	△	—
ニトロメタン	△	—
クロロアセトニトリル	△	—
N,N-ジメチルホルムアミド	△	—
ギ酸	△	×
酢酸	△	×
アニリン	△	×
2-エトキシエタノール	○	×
フェノール	○	×
無水酢酸	○	×

* 1 ×: 沸点以下又は 130℃ で不溶、△: 常温で溶解、○: 沸点以下又は 130℃ で溶解

* 2 ○：分解物は認められない、×：分解物あり、－：未実施

表 2 に示す通り、化合物 A の結晶化に用いることができる溶媒であって、化合物 A が安定に存在するのはアセトニトリルのみであった。

【 0 0 2 1 】

試験例 4 溶媒媒介転移についての検討

所定温度における飽和濃度以上となる量の化合物 B の結晶をアセトニトリルに加え（加えた結晶が全部溶解せず、結晶が存在する状態）、30 分間攪拌した後、該結晶をろ取し、粉末 X 線回折測定装置で測定した。その結果を表 3 に示す。

【表 3】

温度 (°C)	結晶形
25	変化なし
40	変化なし
55	変化なし
67	変化なし
80	化合物 A の I 型結晶が混入

表 3 に示す通り、67℃以下では、化合物 B の結晶から他の結晶への転移はみられなかったが、80℃においては、化合物 B の結晶の一部が、化合物 A の I 型結晶に転移することが示された。

従って、化合物 B の結晶は、極力 70℃以上のアセトニトリル中に存在させないように結晶化の条件を設定した方が好ましいと考えられる。

【 0 0 2 2 】

【発明の効果】

本発明にかかる化合物 B の結晶は、化合物 A の I I I 型結晶を製造するための重要な中間体であり、化合物 B の結晶を製造することにより、化合物 A の I I I 型結晶を優先的に製造することができる。

また、化合物 B の結晶は、過飽和濃度を制御することにより製造することが可能であり、かかる製法は、高品質の医薬品原末（化合物 A の I I I 型結晶）を提供するための優れた方法である。

【図面の簡単な説明】

【図1】 化合物AのI型結晶の粉末X線回折スペクトルチャートを示す。縦軸は強度（cps）を表し、横軸は回折角（ $2\theta \pm 0.2$ 度）を表す。

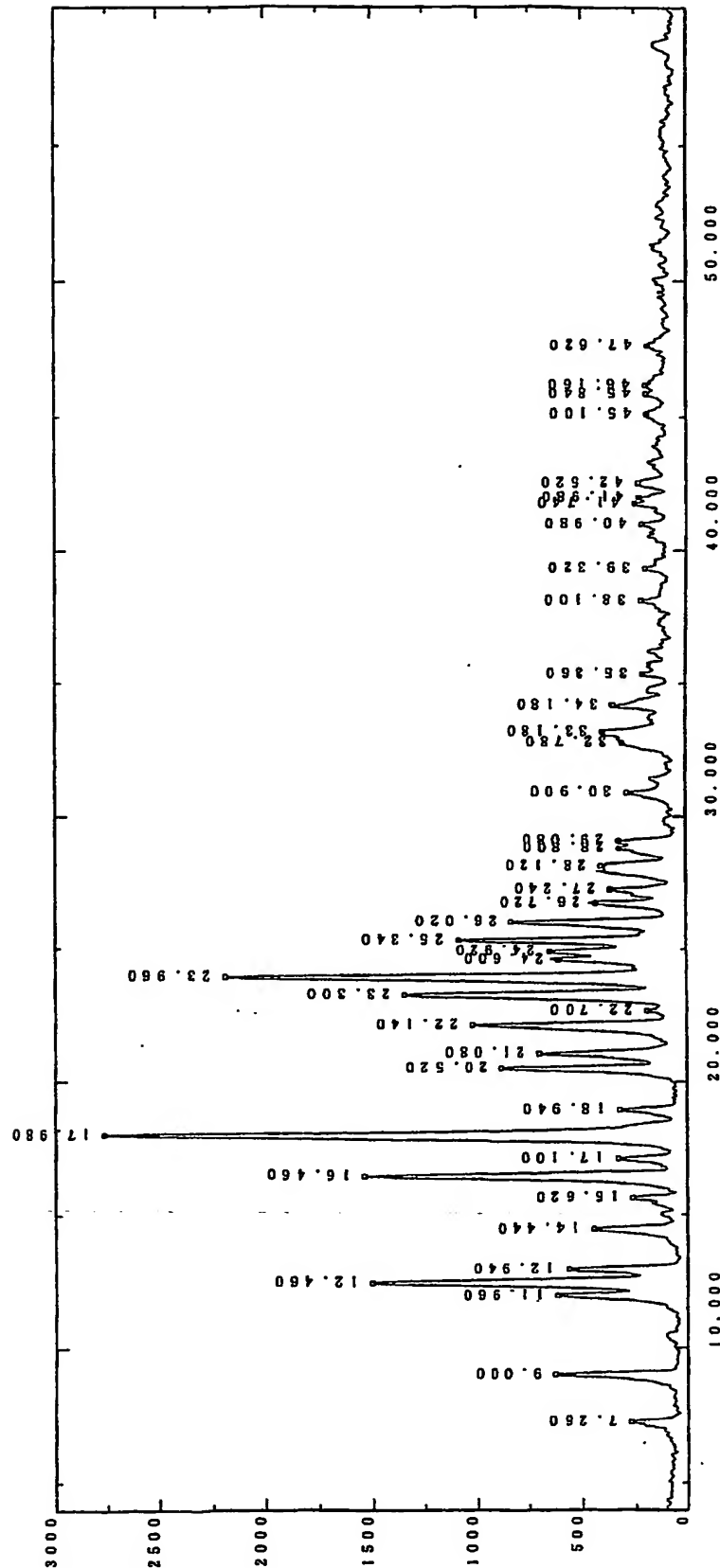
【図2】 化合物AのII型結晶の粉末X線回折スペクトルチャートを示す。縦軸は強度（cps）を表し、横軸は回折角（ $2\theta \pm 0.2$ 度）を表す。

【図3】 化合物Bの結晶の粉末X線回折スペクトルチャートを示す。縦軸は強度（cps）を表し、横軸は回折角（ $2\theta \pm 0.2$ 度）を表す。

【図4】 化合物AのIII型結晶の粉末X線回折スペクトルチャートを示す。縦軸は強度（cps）を表し、横軸は回折角（ $2\theta \pm 0.2$ 度）を表す。

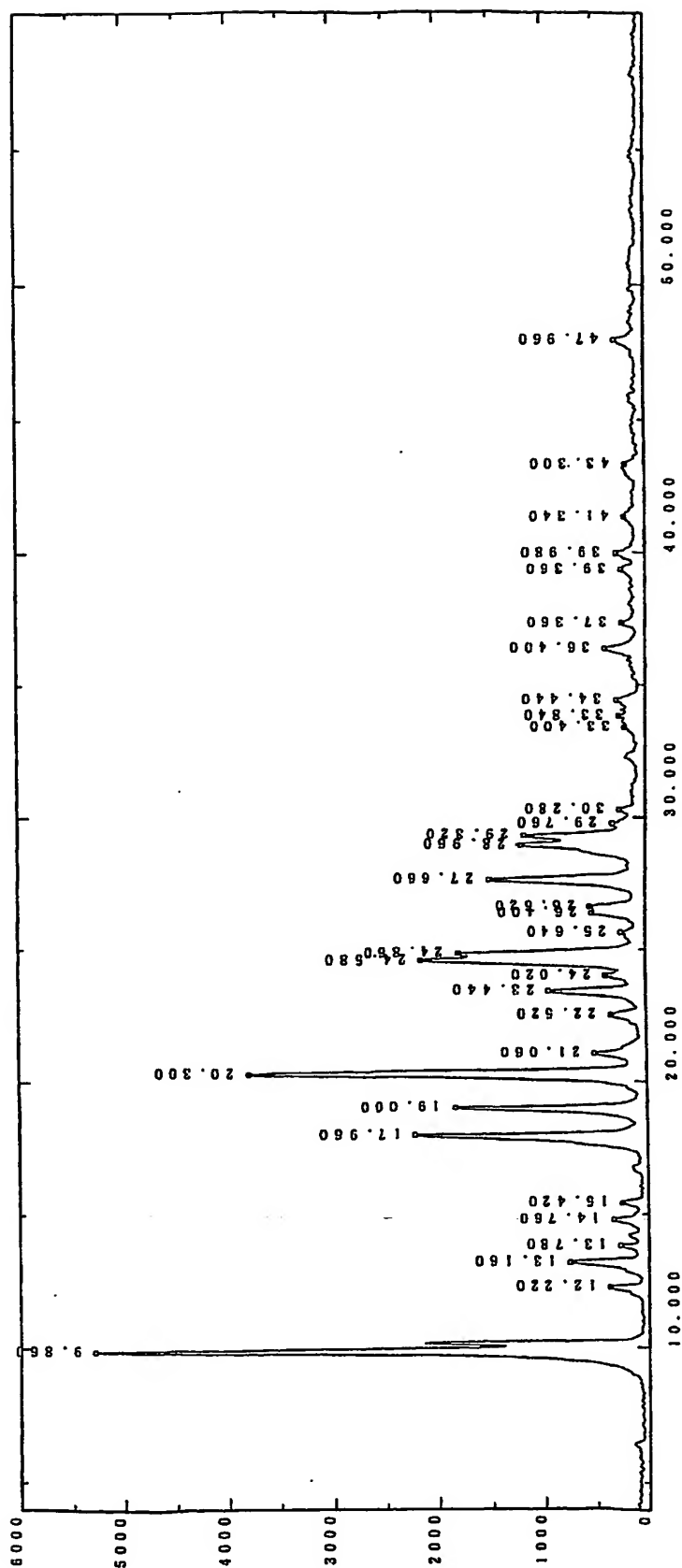
【書類名】 図面


【図 1】



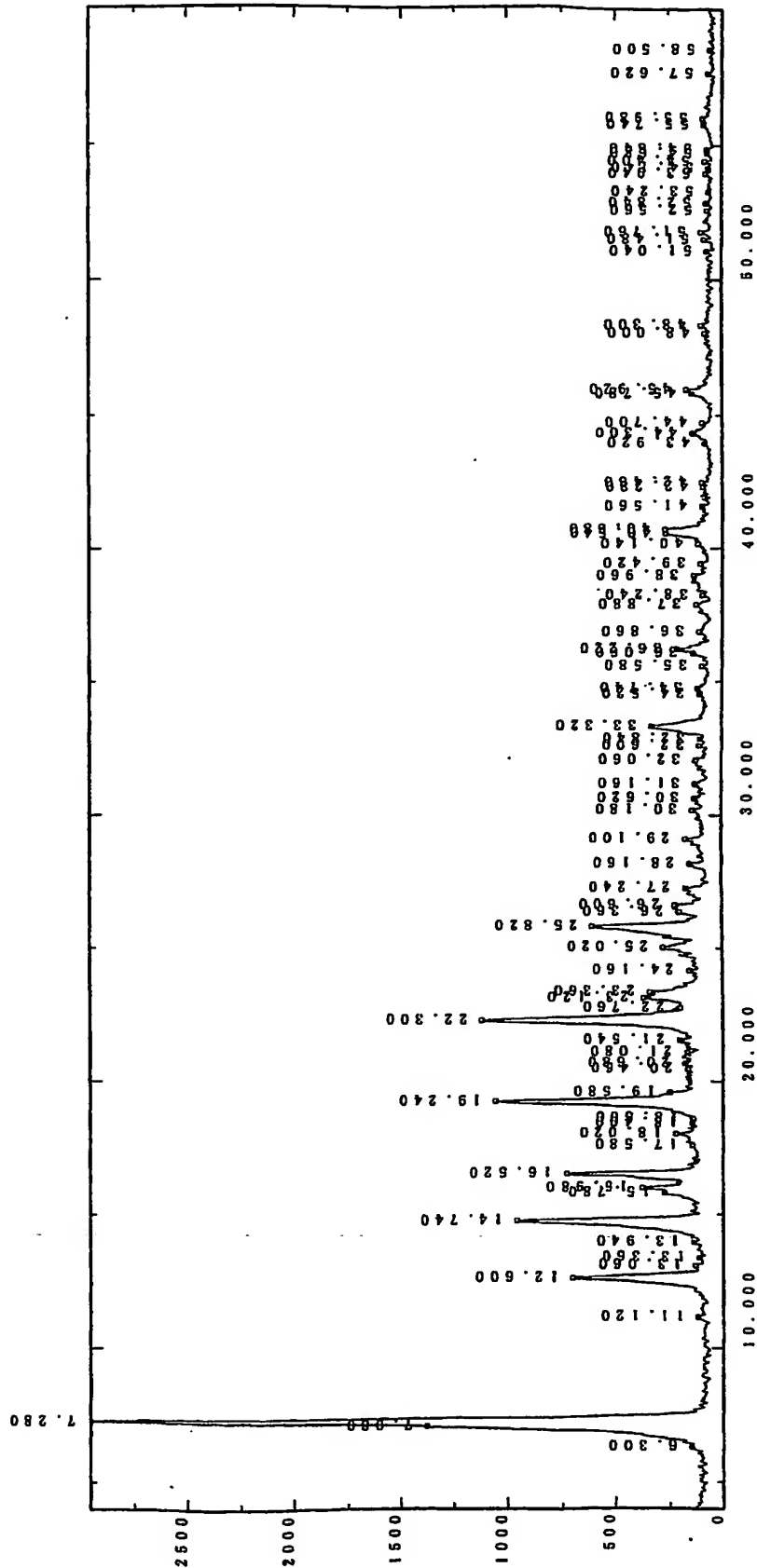



【図 2】



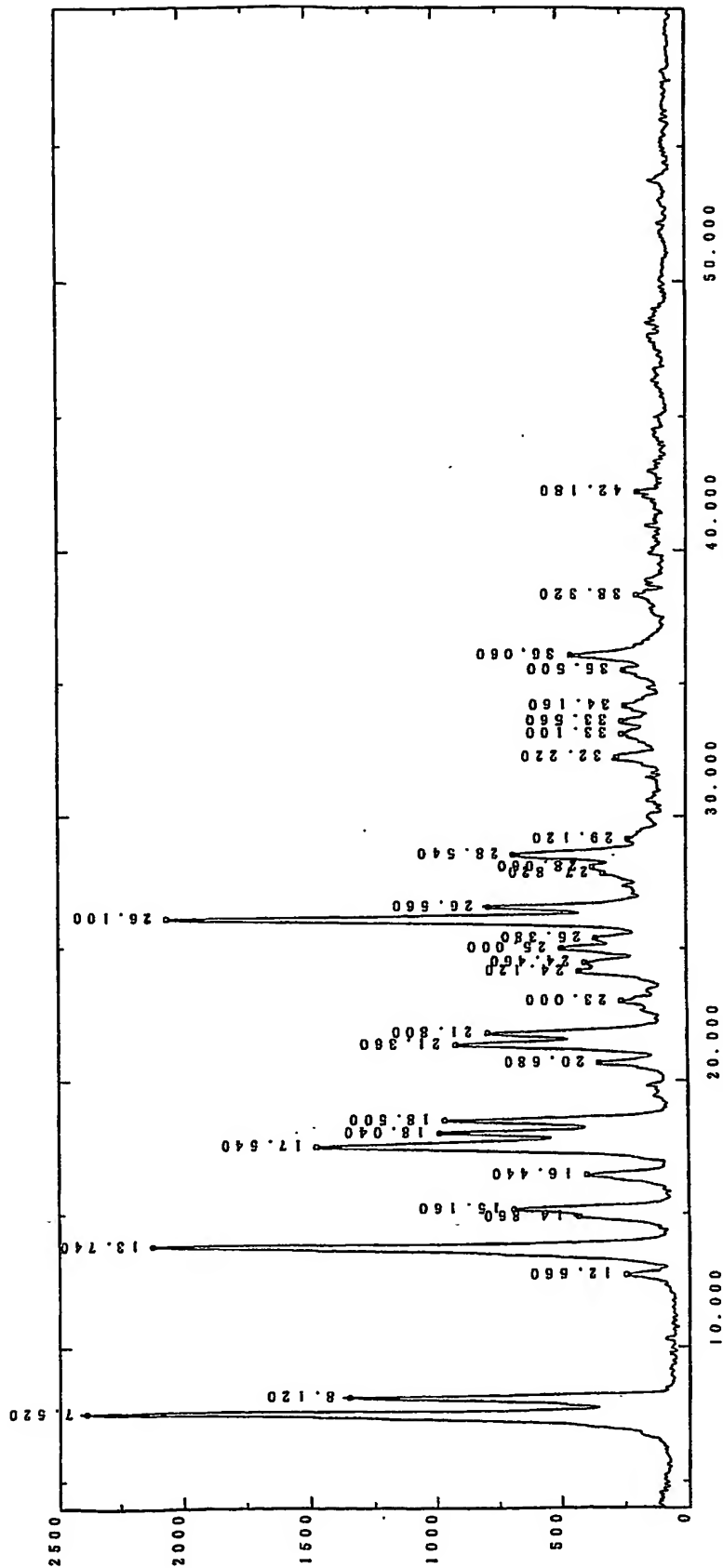


【図 3】





【図 4】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 6-フルオロ-1-メチル-7-[4-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチル-1-ピペラジニル]-4-オキソ-4H-[1,3]チアゼト[3,2-a]キノリン-3-カルボン酸 塩酸塩（化合物A）のIII型結晶を優先的に製造するための製造中間体（6-フルオロ-1-メチル-7-[4-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチル-1-ピペラジニル]-4-オキソ-4H-[1,3]チアゼト[3,2-a]キノリン-3-カルボン酸塩酸塩・アセトニトリル溶媒和物）の結晶を提供することを目的とする。

【解決手段】 アセトニトリルを溶媒に用いた結晶化において、過飽和濃度を制御することにより化合物Bの結晶を優先的に晶出させることができ、続いて、該結晶を脱溶媒和させることにより、化合物AのIII型結晶を製造することができる。

【選択図】 なし

特願 2003-124643

ページ : 1/E

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000004156]

1. 変更年月日

1990年 8月13日

[変更理由]

新規登録

住 所

京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

氏 名

日本新薬株式会社